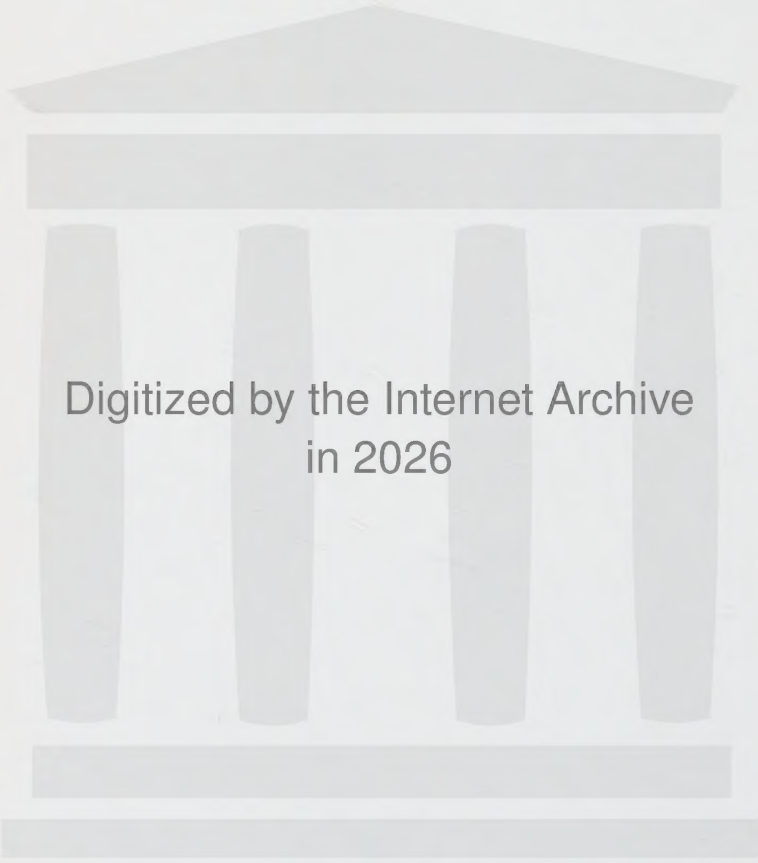


HAUTPHYSIOLOGISCHE GESICHTSPUNKTE
UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR INDIVIDUELLEN,
PERIODISCH SCHWANKENDEN STECHMÜCKENATTRAKTIVITÄT
DES MENSCHEN

Dieter Kallinke

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555224_0083

HAUTPHYSIOLOGISCHE GESICHTSPUNKTE
UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR INDIVIDUELLEN,
PERIODISCH SCHWANKENDEN STECHMÜCKENATTRAKTIVITÄT
DES MENSCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dieter Kallinke
aus München

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. H. J. BANDMANN
Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. A. MARCHIONINI
Dekan: Professor Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juni 1964



	Seite
A. Einleitung und Problemstellung	5
B. Die Rolle von Duftstoffen für die Anlockung von Steckmücken durch den Menschen	6
C. Das Vorkommen von Duftstoffen und chemisch verwandten Substanzen (potentiellen Duftstoffen) auf der menschlichen Hautoberfläche	8
I. Aminosäuren	9
II. Sexualhormone	9
III. 17-Ketosteroide	10
IV. Squalen	10
V. Cholesterin	12
D. Die periodisch sich ändernde Attraktivität des Menschen für Stechmücken	12
I. Physiologische Grundlagen für eine periodisch sich ändernde Attraktivität des Menschen für Stechmücken	12
1. Oestrogene	12
2. Progesteron	13
II. Periodisch sich ändernde Stoffwechselvorgänge in der menschlichen Haut als Grundlage einer periodisch schwankenden Stechmückenattraktivität	14
1. Direkte Ausscheidung von Sexualhormonen auf die Hautoberfläche	14
2. Indirekte Wirkung der Sexualhormone durch Beeinflussung des Hautstoffwechsels	15
a) Änderung der Zellteilungsgeschwindigkeit	15
b) Beeinflussung der Talgdrüsenfunktion durch zugeführte Hormone	15
c) Zyklische Tätigkeit der Talgdrüsen und apocrinen Schweißdrüsen	18
E. Ergebnisse der literarischen Untersuchungen	19
F. Experimente	20
I. Materialgewinnung	20
II. Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials	21
III. Untersuchung des Materials auf oestrogen-wirksame Substanzen	21
IV. Durchgeführte Untersuchungen und Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen	22
G. Zusammenfassung	23
H. Literaturverzeichnis	24

Eine Anzahl von neueren entomologischen Arbeiten, deren wichtigste Ergebnisse unten referiert werden sollen, stellt die große Bedeutung von Duftstoffen für die Orientierung der weiblichen Stechmücke (*Aedes aegypti*) bei der Wirtssuche heraus.

Von besonderem Interesse für den Mediziner ist eine entomologische Untersuchung, die eine individuell und periodisch schwankende Attraktivität des Menschen für Stechmücken annehmen läßt: ROESSLER beobachtete, daß Frauen Attraktionsmaxima für Stechmücken zeigen, die sich zeitlich annähernd mit jenen Perioden des Menstruationszyklus decken, während derer in Harn und Blut der Frau relative Maxima der Oestrogenkonzentration nachweisbar sind.

Dieses Phänomen wird mit der Annahme interpretiert, daß der Mensch von einer Sexualhormone enthaltenden "Duftwolke" umgeben sei, die von Individuum zu Individuum und beim Einzelnen an verschiedenen Punkten eines zeitlichen Längsschnittes verschieden seien.

Hier anknüpfend stellen wir unsere Arbeit unter die Hypothese, daß diese angenommene Duftwolke ihren Ursprung an der Hautoberfläche des Menschen habe, indem Stoffwechselprodukte der Haut gemäß ihrem Dampfdruck in die Umgebung gelangen und, soweit sie Stechmücken zu attrahieren vermögen, das Insekt zum Anflug aktivieren.

Unter diesem allgemeinen Aspekt werden wir uns anhand der uns zugänglichen entomologischen und hautphysiologischen Literatur eine Übersicht verschaffen über die bisher bekannten, in Olfaktometerversuchen ermittelten, stechmückenaktivierenden Duftstoffe (S. 6), um dann zu sehen, welche dieser Substanzen und ihnen chemisch verwandter Stoffe (als potentielle Duftstoffe) auf der menschlichen Hautoberfläche vorhanden sind (S. 8) und inwieweit etwas über ein periodisch sich änderndes Vorkommen solcher Stoffe auf der Haut berichtet worden ist.

Alsdann wird zu klären sein, wie speziell bei der Frau Oestrogen und Progesteron jene unterschiedlichen Konzentrationen von Duftstoffen an der Hautoberfläche bewirken, denn an die Wirkung dieser Hormone ist bei der Größenordnung der zitierten periodischen Schwankungen der Attraktivität für Stechmücken zu denken.

In diesem Zusammenhang werden anhand der uns zugänglichen Literatur zwei Möglichkeiten zu diskutieren sein:

1. duftwirksame Sexualhormone werden gemäß ihren Konzentrationen im Körperinneren direkt auf die Hautoberfläche ausgeschieden (durch Hautdrüsen oder eingelagert in abschilfernde und mazerierende Epithelzellen)
2. sie kommen indirekt zur Wirkung, indem sie einen Einfluß auf den Hautstoffwechsel ausüben und dadurch die Konzentration im Olfaktometer als wirksam erwiesener oder anderer potentieller Duftstoffe an der Hautoberfläche verändern.

Ein solcher Einfluß ist über eine Veränderung der Zellteilungs- und Verhornungsgeschwindigkeit des Epithels denkbar oder über eine Änderung des Funktionzzustandes der Talg- und apocrinen Schweißdrüsen der Haut.

Für die Talgdrüsen (S. 15) werden wir im Sinne eines indirekten Hinweises auf einen hormonell gesteuerten Zyklus die einschlägigen Arbeiten über den Einfluß zugeführten Androgens (S. 16), Oestrogens (S. 17) und Progesterons (S. 16) referieren, um mit einer Übersicht über Arbeiten zu schließen, die ausdrücklich von einem Zyklus der Talg- und apocrinen Schweißdrüsen berichten (S. 18-19) und damit einen direkten Hinweis auf periodische Änderungen der mit den Drüsensekreten ausgeschiedenen bekannten oder möglichen Duftstoffe geben.

Den Schluß dieser Arbeit bilden (S. 20) eigene Untersuchungen, die klären sollen, ob auf der Hautoberfläche periodisch sich ändernde Oestrogenkonzentrationen vorkommen.

B. DIE ROLLE VON DUFTSTOFFEN FÜR DIE ANLOCKUNG VON STECHMÜCKEN DURCH DEN MENSCHEN

Neuere entomologische Untersuchungen (ROESSLER) haben durch Olfaktometer- und Feldversuche folgende Vorstellungen von der Wirtorientierung der weiblichen Stechmücke entwickelt: Vom Wirt ausgehende Duftstoffe aktivieren schon in größerer Entfernung das Insekt zum Suchflug gegen den Wind. Es gelangt dabei auf einem Gradienten zunehmender CO_2 -Konzentration in die unmittelbare Nähe des Wirtsorganismus, wo zusätzlich ein Temperatur- und Feuchtigkeitsgefälle wirksam wird. Optische Eindrücke scheinen nur eine untergeordnete Bedeutung zu haben.

Diese Insekten attrahierenden Duftstoffe haben in jüngerer Zeit große Beachtung gefunden (BUTENANDT; BROWN; SCHAERFFENBERG und KUPKA; ROESSLER).

Am Anflugsverhalten der Stechmücke wurden zunächst komplexe Stoffe auf ihre Duftwirkung hin untersucht:

Rinderblut (SCHAERFFENBERG und KUPKA; ROESSLER),

Pferde- und Menschenschweiß (ROESSLER),

Harn (ROESSLER).

Alle drei Ausgangssubstanzen zeigten im Olfaktometer deutlich positive Reaktionen. Als auffallend stark wirksam erwies sich eine Urinfraction, die über alle Verdünnungsstufen bis zu 1×10^{-7} sehr signifikant häufiger angefliegen wurde als die Kontrolle.

Die chemische Analyse dieser hochwirksamen Fraktionen zeigte, daß zu ihren Inhaltsstoffen Diphenole und Oestrogene gehörten.

Es lag also nahe, reine Stoffe dieser Gruppen auf ihre attrahierende Wirkung hin zu untersuchen.

Das unternahm ROESSLER mit Phenol, Diphenolen und einigen Oestrogenen. Tatsächlich zeigten diese Substanzen, - abgesehen von reinem Phenol, das die Mücken stark abstieß -, eine überraschend große Lockwirkung.

Von den drei stellungsisomeren Diphenolen: Brenzkatechin, Resorcin und Hydrochinon zeigten Brenzkatechin in Verdünnungen bis zu $1,3 \times 10^{-4} \gamma/\text{ccm}$ und Resorcin in Verdünnungen bis zu $2,5 \times 10^{-2} \gamma/\text{ccm}$ im Olfaktometer mittlere Anflughäufigkeiten der Stechmücken, die sich signifikant bzw. sehr signifikant von einer zufälligen Bevorzugung gegenüber der Kontrolle unterschieden.

Das gilt bei Hydrochinon nur für die relativ große Stoffmenge von $10 \gamma/\text{ccm}$; es verhält sich offenbar anders.

Noch stärker war die Wirkung von Oestrogenen auf das Anflugsverhalten der Stechmücke. Für reines Oestron war die mittlere Anflughäufigkeit bis zu Verdünnungen auf $1,25 \times 10^{-2}$,

für Oestriol bis auf $8,7 \times 10^{-9}$,

für Equilenin bis auf $9,2 \times 10^{-5}$

und für Androstandion bis auf $2,5 \times 10^{-5} \gamma/\text{ccm}$ von derjenigen der gleichzeitigen Kontrolle signifikant verschieden.

Oestradiol nahm insofern eine Sonderstellung ein, als sich zwei Verdünnungen ergaben, bei denen signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe sichtbar wurden:

Bei $1,4 \times 10^{-3}$, $1,4 \times 10^{-4}$, $1,4 \times 10^{-5} \gamma/\text{ccm}$ einerseits und bei

$1,4 \times 10^{-9} \gamma/\text{ccm}$ andererseits.

Außer diesen beiden Stoffgruppen sind Aminosäuren (BROWN, ROESSLER) und Aminosäurengemische (SCHAERFFENBERG und KUPKA; ROESSLER) als Stechmückenattraktantien erkannt worden.

BROWN fand noch Verdünnungen von $1 \times 10^{-6} \text{L}$ -Lysin und L-Alanin Stechmücken attrahierend. ROESSLER fand positive Lockwirkungen bei L-Tyrosin in einer Verdünnung von $2,4 \times 10^{-1} \gamma/\text{ccm}$ wässriger Lösung.

Gemische aus Asparaginsäure und Glutaminsäure zeigten noch in einer Verdünnung von 87×10^{-2} , Serin und Threonin in einer Verdünnung von 32×10^{-2} und Prolin und Histidin bei $19,8 \times 10^{-2} \gamma/\text{ccm}$ gegenüber der Kontrolle statistisch zu sichernde positive Ergebnisse.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Aminosäuren, einige Diphenole und Oestrogene im Olfaktometerversuch eine gesicherte Lockwirkung auf Stechmücken ausüben. Die attrahierende Wirkung der genannten Diphenole und Steroide scheint um einige Zehnerpotenzen stärker zu sein als die der Aminosäuren.

Die Tatsache, daß Frauen im Durchschnitt häufiger angefliegen werden als männliche Probanden (ROESSLER) und die gleichzeitige deutliche Attraktionswirkung von Aminosäuren und Oestrogenen veranlaßten ROESSLER, bei Frauen über Wochen fortlaufende Attraktionsversuche mit Stechmücken anzustellen.

Erklären, daß dabei von der Vorstellung leitet, daß die Sexualhormone während des Östruszyklus periodisch sich ändernde Konzentrationen im Serum und Harn aufweisen und diese Schwankungen in den Körperflüssigkeiten sich der Umgebung des Menschen mitteilen dürften.

Ein periodisch sich ändernde Anflugverhalten der Stechmücken während des Menstrualzyklus der Probanden scheint sich mit der beherrschende Rolle der Oestrogene als Duftstoffe beweisend.

Ersichtlich konnte ROESSLER Änderungen in der Anflugreaktion beobachten, die zeitlich synchron abzuwachen scheinen. Maximal ist dem Minimum in der post-menstruellen Phase, wo das Mittel der weiblichen Versuchspersonen das der männlichen erreicht. Am 2. Tage beginnt die am 14. Tage endender Anstieg über die Normwerte der Frauen hinaus.

Ein zweiter Gipfel, der mit der corpus luteum-Phase in Zusammenhang gebracht wird, erhebt sich am 18. Tag. Ihm schließt sich ein Abwachen auf die Norm und ein dritter schmaler Gipfel 24 Stunden vor Beginn der Blutung an.

Da ROESSLER bei den Ammosauren keinen derartigen periodischen Verlauf feststellen kann, scheint ihm die entscheidende Rolle der Oestrogene als Duftstoff erwiesen.

C. DAS VORKOMMEN VON DUFTSTOFFEN UND CHEMISCH VERWANDTEN SUBSTANZEN (POTENTIELLEN DUFTSTOFFEN) AUF DER MENSCHLICHEN HAUTOBERFLÄCHE

Anknüpfend an dem Phänomen der individuellen, periodischen Attraktivität der Frau für Stechmücken und ROESSLERs Interpretation, daß vom Organismus ausgehende Duftstoffe in den den Menschen umgebenden Luftströmungen und die weiblichen Stechmücken zum Wirtsling anlocken, soll die vorliegende Arbeit unter der Hypothese stehen, daß diese Stoffe auf der Hautoberfläche des Menschen ihren Ursprung haben.

Diese Annahme erscheint durch die große Oberfläche der Haut, ihre große Regenerationsrate und ihre bedeutende Rolle als Ausscheidungsorgan gerechtfertigt.

Unter dieser Voraussetzung ergeben sich folgende Fragen:

1. Welche der in Olfaktorikerversuchen als wirksam erwiesenen Duftstoffe (Ammosanen, Sexualhormone) kommen natürlicherweise auf der Hautoberfläche vor?
2. Welche Substanzen mit ähnlicher chemischer Konstitution wie die von den Entomologen nachgewiesenen Duftstoffe kommen als potentielle Duftstoffe auf der Haut vor?
3. Von welchem dieser Stoffe ist eine periodisch sich ändernde Konzentration auf der Haut bekannt?

I. Aminosäuren

Als Hauptquelle der Aminosäuren auf der Hautoberfläche kommen die Schweißdrüsen infrage. Die freien Aminosäuren stellen mit 40 rel.% den dominierenden Anteil der wasserlöslichen Inhaltsstoffe der Hautoberfläche dar. (SPIER und PASCHER).

ROTHMAN und SULLIVAN fanden nur einmal im wasserlöslichen Hautextrakt eines Patienten mit einer anhidrotischen ektodermalen Dysplasie Spuren von Serin und Alanin.

BOLLIGER neigt dazu, einzelne Aminosäuren, die er nachweist, Glutaminsäure, Valin, Leucin als Nebenprodukte des Verhornungsprozesses aufzufassen.

Die quantitativen Angaben über das Vorkommen der Aminosäuren sind bei den Autoren unterschiedlich: HIER, CORNBLEET und BERGHEIM fanden mit mikrobiologischen Methoden folgende Aminosäuren (in fallender Konzentration geordnet): Arginin, Histidin, Threonin, Tyrosin, Valin, Leucin, Isoleucin, Lysin, Phenylalanin, Tryptophan.

SPIER und PASCHER dagegen fanden im Schapseldetritus der obersten Hornschicht einen besonders hohen Gehalt an Serin (26 rel.%), Citrullin (11,5 rel.%), Alanin (7 rel.%) und Threonin (6 rel.%). Es folgen: Ornithin, Asparaginsäure, Glykokoll, Leucin, Valin, Histidin, Arginin, Lysin, Phenylalanin und Tyrosin mit je 3-5 rel.% und Glutaminsäure mit 1 rel.%.

Im Olfaktometerversuch wirksam gefundene Aminosäuren sind: L-Lysin, L-Tyrosin, L-Alanin und Gemische aus Asparaginsäure und Glutaminsäure, Serin und Threonin, Prolin und Histidin.

II. Sexualhormone

Über das Vorkommen von Sexualhormonen auf der Haut ist, in der uns zugänglichen Literatur nur von zwei Arbeitsgruppen berichtet worden.

SCHREUS und OBERSTE-LEHN gelang es, chemisch (nach SZEGO und SAMUELS und nach KOBER) Oestrogene bzw. Androgene in der Haut, im stratum corneum und in den Hautschuppen nachzuweisen.

Sie extrahierten und untersuchten:

- a) aus Operationspräparaten von je 7 männlichen und weiblichen Probanden 5-10 g schweren Cutisläppchen
- b) durch Canthariden- oder Salicylpflaster abgelöste Hornhaut der Fußsohle von je 8 männlichen und weiblichen Probanden mittleren Alters
- c) die Schuppen von je 8 männlichen und weiblichen Ekzemkranken.

Die mittleren Werte in γ bezogen auf 10 g Material sind folgende:

	Androgene		Oestrogene	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich
Haut	109	143	18	11
stratum corneum	104	147	20	10
Schuppen	102	150	26	13

Die Zahlen zeigen, daß unabhängig von Geschlecht männliche und weibliche Hormone auf der Haut zu finden sind. Die weibliche Haut enthält allerdings relativ mehr Androgene als die männliche Haut Oestrogene.

Die Autoren lassen es offen, ob die Hormone Bestandteile der Zellen oder der Hautoberflächenlipide sind. Eine japanische Arbeitsgruppe um NAKAO berichtet über den papierchromatographischen Nachweis von Oestrin, Oestrin und Oestradiol im Schweiß normaler männlicher Versuchspersonen. Von einer Zyklusabhängigkeit wird in beiden Arbeiten nichts berichtet.

III. 17-Ketosteroide

CARRIE und RUHRMANN untersuchten Hautlipide von 40 Probanden beiderlei Geschlechts in verschiedenen Altersstufen, unter anderem auch Frauen in verschiedenen Zeitabschnitten des Menstrualzyklus.

In allen Fällen gelang es ihnen, Zimmermann-positive Reaktionen festzustellen die bei ihrer Versuchsanordnung die Anwesenheit von 17-Ketosteroiden wahrscheinlich machen.

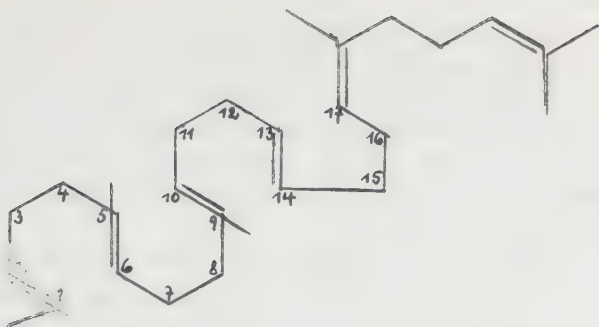
Es war allerdings keine statistisch gesicherte Abhängigkeit der Werte von Geschlecht und Alter und bei den Frauen vom Menstrualzyklus nachweisbar. Immerhin lagen die Durchschnittswerte bei der geschlechtsreifen Frau höher als bei solchen in der Menarche oder Menopause. Bei drei Probanden stiegen die 17-Ketosteroid-Werte in den Hautlipiden nach Injektion hoher Dosen von Testosteron nicht an, obwohl die 17-Ketosteroide zum großen Teil Abbauprodukte der Androgene darstellen.

NAKAO berichtet über den papierchromatographischen Nachweis von 17-Ketosteroiden im Schweiß eines von 7 normalen männlichen Probanden.

BOSSE und PASCHER konnten im Extrakt von 6 männlichen bzw. 8 weiblichen Interferon-produzierenden Adrenalganglionen JIMMERMANN 17-Ketosteroide nachweisen.

IV. Squalen

Squalen ist ein azyklischer, aliphatischer Kohlenwasserstoff mit der Summenformel $C_{30}H_{50}$ und folgender Konstitution



Dieser Stoff wurde von MACKENNA und anderen und NICOLAIDES und anderen in beträchtlichen Mengen in den Hautlipoiden nachgewiesen.

MACKENNA u. a.	menschlicher Talg vom Unterarm	5 % des Gesamtlipoids
NICOLAIDES u. a.	Haarfett erwachsener Männer	5,1 % des Gesamtlipoids
	Haarfett erwachsener Frauen	7 % des Gesamtlipoids

LANGDON und BLOCH konnten mit Hilfe von markiertem Acetat zeigen, daß in den Geweben von Ratte und Maus Squalen synthetisiert wird. Sie äußern die Vermutung, daß es sich um ein Zwischenprodukt der Cholesterinsynthese handelt.

NICOLAIDES und ROTHMAN weisen mit markiertem Acetat nach, daß verschiedene Hautproben vom Unterarm eines Probanden Fettsäuren, Sterine und Squalen synthetisieren, und zwar die verhornende Epidermis hauptsächlich Sterine, die Talgdrüsen besonders Squalen.

PATTERSON und GRIESEMER bestätigen an 23 Versuchspersonen, daß die Epidermis besondere Fähigkeiten zur Sterinsynthese hat, während die Dermis in auffallend großem Umfang Squalen synthetisiert und anhäuft.

Zu gleichen Ergebnissen kommen REINERTSON und WHEATLY. ROTHMAN(1959) erklärt das Squalen zu einem Zwischenprodukt der Cholesterinsynthese und begründet sein gehäuftes Vorkommen mit einem unvollständigen Fermentensystem der Talgdrüsen für die Cholesterinsynthese.

Nach RICHTER und CHAIKOFF spielt Cholesterin in der Leber eine bedeutende Rolle in der Cholesterinproduktion des Organismus.

Über den Gehalt der Hautoberfläche an vor-mittelschweren sterinen und Cholesterin liegt eine große Zahl von Untersuchungen vor (s. ROTHMAN). Der Hauptanteil des Cholesterins und seiner Ester im Haut-Haarkanalratte wird von abgetrennten, vorhandenen Zellen abgeleitet, wogegen der Cholesteringehalt des "reinen Talgs" klein sein dürfte (ROTHMAN).

Dies findet seinen Ausdruck in der Tatsache, daß bei den Honnellen und Schuppen von Patienten mit exfoliativen Krankheiten 10 - 20 % der gesamten Hautlipide auf das Cholesterin entfallen, während in normalen Hautoberflächenfetten, die sich aus den Lipoidanteilen der Hornzellen und der Talgdrüsen zusammensetzen, die Cholesterinkonzentration bei nur 3 - 4 % liegt.

SUSKIND berichtet über den histochemischen Nachweis von Cholesterylestern in den Talgdrüsen.

RICHTER weist histochemisch nach, daß alle menschlichen Schweißdrüsen Cholesterin sezernieren.

LINCKE konnte andererseits an Kanarienvögeln, daß eine Verwitterung großer Mengen von Cholesterin den Cholesteringehalt der Hautoberflächenfette erniedrigt.

Es scheint, daß bei übermäßigem Zufuhr das Cholesterin unverändert durch die Talgdrüsen wieder ausgeschieden wird (ROTHMAN und SCHAAP).

Ein sicherer Geschlechtsunterschied hinsichtlich des Cholesteringehalts der Oberflächenfette konnte nicht nachgewiesen werden (KIRK, MACLENNAN, WHEATLY und WORMALL; NICOLAIDES und ROTHMAN).

D. DIE PERIODISCH SICH ÄNDERNDE ATTRAKTIVITÄT DES MENSCHEN FÜR STECHMÜCKEN

1. Physiologische Grundlagen für eine periodisch sich ändernde Attraktivität der Menschen für Stechmücken

Es liegt nahe, daß die Grundlage für eine in der Größenordnung von Wochen sich bewegende periodisch schwankende Attraktivität weiblicher Probanden für Stechmücken im Ovarialzyklus der Frau gelegen ist. Und zwar könnte das Verhalten der peripheren Hormone, die mit dem Blutstrom in die Haut gelangen, entscheidend sein.

1. Oestrogene

Die primären Sekretionsprodukte sind Oestradiol und Oestron, während Oestriol wahrscheinlich nur ein Stoffwechselprodukt der beiden ist. Im Plasma ist Oestriol mengenmäßig das wichtigste Oestrogen. Die Oestrogenausscheidung

in 24-Stunden-Harn, welche die quantitativen Verhältnisse der Produktion widerspiegelt, ändert sich im Laufe des monatlichen Zyklus der Frau.

Am niedrigsten ist sie in der ersten Woche nach Beginn der Menstruation, am 7. Tage beginnt ein Anstieg, der um den 13. Tag ein Maximum erreicht (Ovulationsmaximum). Anschließend sinkt die Oestrogenausscheidung steil ab, um neuerlich bis zu einem Maximum am 21. Tag anzusteigen (Luteales Maximum). Kurz vor der Menstruation fällt die Ausscheidung wieder (MERILL).

Die quantitativen Verhältnisse der Oestrogenausscheidung im 24-Stunden-Harn in Mikro-Gramm mögen diese Werte von MERILL wiedergeben.

Männer 25 - 30 Jahre	9 - 25
Frauen Menopause	3 - 11
Frauen Beginn der Menstruation	4 - 25
Ovulationsmaximum	30 - 79
Luteales Maximum	25 - 105
1. Woche ante partum	30 800

In der Gravidität beginnt etwa in der 7. Woche nach der letzten Regel ein enormer Anstieg der Oestrogen-Ausscheidung, der für Oestriol, das weitaus häufigste Hormon in der Gravidität, das tausendfache normaler intermenstrueller Werte erreichen kann.

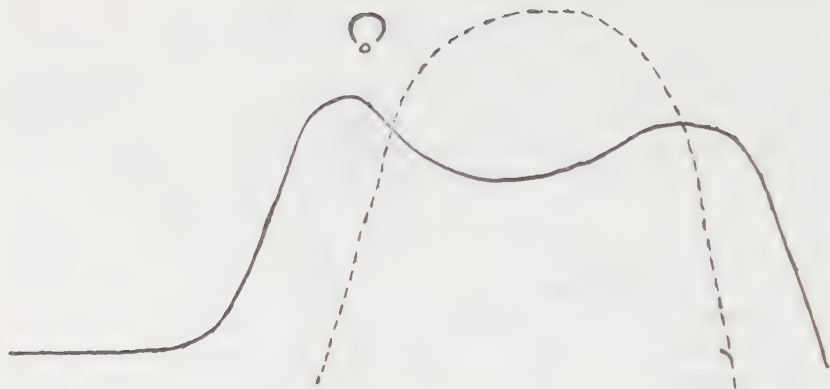
2. Progesteron

Die Progesteronproduktion des Corpus luteum läßt sich an der Pregnandiol-ausscheidung im Urin abschätzen. Das Pregnandiol enthält geringe Mengen von Abbauprodukten des Desoxycorticosterons, dessen Anteil am Gesamtpregnandiol vernachlässigt werden kann.

Im normalen Zyklus beginnt die Pregnandiolausscheidung im Harn nach der Ovulation mit Mengen von 2 - 5 mg pro Tag, die bis zu 5 - 10 mg ansteigen. Während der letzten Tage vor der Menstruation liegt der Wert unter 5 mg pro Tag, um 24 bis 48 Stunden vor der Regelblutung auf 0 abzusinken.

In der 20. bis 40. Woche der Gravidität werden im Mittel 25 bis 70 mg Pregnandiol im 24-Stunden-Urin ausgeschieden.

Die zeitlichen Zusammenhänge der Ausscheidung der genannten Hormone im Urin stellt sich in vereinfachter Form nach einem Schema von LABHARDT folgendermaßen dar:



----- Progesteron
 ————— Oestrogene

Das Phänomen der individuellen zyklischen Attraktivität für Stechmücken ist also denkbar als Funktion der Oestrogene oder des Progesterons oder beider Hormone zugleich.

II. Periodisch sich ändernde Stoffwechselvorgänge der menschlichen Haut als Grundlage einer periodisch schwankenden Stechmückenattraktivität

Mit bezug auf die Hautoberfläche bieten sich für die Wirkung der genannten Sexualhormone zwei Möglichkeiten für ein Zustandekommen einer periodisch sich ändernden Stechmückenattraktivität an.

1. Die anfrage kommenden Hormone werden selbst direkt auf die Haut ausgeschieden und die quantitativen Schwankungen des jeweiligen Hormons in den Körperflüssigkeiten spiegeln sich in schwankenden Konzentrationen auf der Hautoberfläche wider.

Diese Vorstellung erscheint wenig befriedigend.

Nimmt man an, daß Androgene und Oestrogene sich hinsichtlich einer eventuellen Ausscheidung auf die Hautoberfläche gleich verhalten, spricht ein Ergebnis von CARRIÉ und RUHRMANN gegen diese Vorstellung. Sie injizierten drei Probanden verschiedene Testosteronpräparate. deren Abbauprodukte bekanntlich größtenteils 17-Ketosteroide sind, und mußten feststellen, daß nur die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin anstieg, die Werte in den Hautoberflächenlipoiden aber unverändert blieben.

SCHREUS und OBERSTE-LEHN lassen es in ihrer oben zitierten Arbeit offen,

ob die von ihnen nachgewiesenen Androgene und Oestrogene aus den Zellen oder den Oberflächenlipoiden stammen.

Aber auch die Annahme einer Einlagerung in die Epithelzellen gemäß der Konzentration der Hormone in den Körperflüssigkeiten ist unzureichend. In diesem Falle wäre nämlich eine maximale Attraktivität für Stechmücken zu erwarten, die kaum mit den Oestrogenmaxima in den Körperflüssigkeiten zusammenfallen dürfte, wie ROESSLER berichtet, sondern verspätet eintritt.

Denn es ist anzunehmen, daß die Hormone in die untersten Epithelzellagen eingelagert werden und es abhängig von der Region mindestens 15 bis 38 Tage dauert, bis diese Zellen an die Hautoberfläche gewandert sind, wie EHRING für die Oberhaut am Fingernagelwall feststellte.

Obendrein liegen Untersuchungen vor (siehe unten), die für eine Beeinflussung der Mitosetätigkeit durch Oestrogene sprechen, so daß eine direkte Ausscheidung von Oestrogenen durch eine indirekte Wirkung desselben Hormones zumindest überlagert werden dürfte.

Das gleiche gilt für die Hautdrüsen, die Hauptquelle der Hautlipide, für die über eine Ausscheidung von Sexualhormonen nichts bekannt ist, wohl aber über eine Beeinflussung ihres Funktionszustandes durch diese Hormone.

2. Eine indirekte Wirkung der genannten Sexualhormone, die zu einer periodisch schwankenden Attraktivität für Stechmücken führen kann, ist über eine Beeinflussung des Hautstoffwechsels denkbar. In diesem Zusammenhang ist sehr viel über die hormonelle Beeinflussung der Drüsentätigkeit gearbeitet worden, noch wenig über einen hormonellen Einfluß auf die Zellteilungs- und Verhornungsvorgänge in der Epidermis.

- a) Die Ergebnisse von ZUCKERMANN zeigen jedoch am Rhesusaffen, daß unter dem Einfluß von Oestrogenen nicht nur die Proliferation, sondern auch die Verhornung und Desquamation des Epithels beschleunigt abläuft.

Auf diesem Wege ist nicht nur ein periodisch auftretendes vergrößertes Zellangebot zur Verhornung denkbar, sondern durch den beschleunigten Vorgang der Verhornung können auch möglicherweise eingelagerte Stoffe vermehrt auf die Hautoberfläche abgegeben werden.

Auch hormonelle Einflüsse auf die Drüsen der Haut können periodisch sich ändernde Konzentrationen von in ihren Sekreten enthaltenen Stoffen verursachen:

- b) Die Frage der hormonellen Beeinflussung der Talgdrüsengröße und damit ihrer Funktion (MIESCHER und SCHÖNBERG) ist in einer unübersehbaren Zahl von Untersuchungen bearbeitet worden, die überwiegend zum Ziele hatten, Licht in die Ätiologie und Therapie der Akne vulgaris zu bringen.

Für uns ist diese Frage von Interesse, da eine hormonelle Beeinflussung der

Talgdrüsenfunktion ein Hinweis auf eine periodisch sich ändernde Konzentration von möglichst vielen sexuell aktiverenden Substanzen auf der Hautoberfläche sein kann. Hier ist in erster Linie an Squalen zu denken.

Vorangestellt seien einige Ergebnisse zur Abhängigkeit der Talgdrüsenfunktion vom Lebensalter.

Die Talgsekretion ist bei Jungen und Mädchen von Geburt an schwach, steigt zwischen dem 8. und 17. Lebensjahr signifikant an, bleibt bei den Männern bis zum 40. Lebensjahr relativ gleich groß (BRUN und GRASSET; KIRK), während sie bei den Frauen abnimmt. Der Talgspiegel der Frau jenseits des 40. Lebensjahres fällt weiter ab.

* Einfluß zugeführter Androgene auf die Talgdrüsenfunktion

Der Einfluß der Androgene auf die Talgdrüsenfunktion darf als geklärt betrachtet werden. Die folgenden drei Beobachtungen beleuchten die Situation (ROTHMAN):

1. vor der Pubertät kastrierte oder eunuchoiden Männer entwickeln keine Akne oder Seborrhoe, Krankheiten, die durchweg eine Talgdrüsenhyperplasie zeigen.
2. Kastrierte und eunuchoiden Männer entwickeln eine Akne, wenn sie mit Testosteron behandelt werden.
3. Normale Männer und Frauen können eine Akne entwickeln, wenn sie mit hohen Testosterondosen behandelt werden. Dieser Aspekt wird durch eine große Anzahl von Autoren beleuchtet.

Unklar ist seit jeher die Rolle der Oestrogene und des Progesterons. Hier stehen sich völlig entgegengesetzte Auffassungen der Forscher gegenüber.

STRAUSS und KLIGMANN (1961, 1962) setzen vorrangig eine Beeinflussung der Talgdrüsen durch Oestrogene und Progesteron in physiologischen Dosen überhaupt ab.

Einwirkung des Progesterons auf die Talgdrüsenfunktion

Das Progesteron wird (siehe oben) vom corpus luteum sezerniert, dessen Funktionszustand sich in der Pregnandiolausscheidung im Harn widerspiegelt. STRAUSS und KLIGMANN stellen folgende Überlegungen an: Nach exogener Progesteronzufuhr lassen sich 10 - 20 % des Progesterons als Pregnandiol aus dem Urin zurückgewinnen. Dieser Befund und die bekannte tägliche Menge ausgeschiedenen Pregnandiols bei normalen Frauen (siehe oben) lassen eine tägliche endogene Progesteronproduktion in der Größenordnung von 50 - 100 mg vermuten.

STRAUSS und KLIGMANN führten folglich den Probanden während

7 Wochen täglich 50 mg Progesteron intramuskulär zu und konnten bei der histologischen Beurteilung der Talgdrüsengröße und Wägung des in der Flächen- und Zeiteinheit gewonnenen Talges (STRAUSS und POCHI) keine Veränderung der Talgdrüsengröße und -funktion feststellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt JARRET, der bei 10 - 17 Tage lang verabfolgten Progesterondosen von 25 mg pro Tag weder eine signifikante Wirkung auf das Oberflächenfett noch auf den klinischen Zustand von Akne-Patienten sah.

EBLING gab weiblichen Albinoratten etwa 30 Tage lang $1/10$ bzw. $1/2$ mg Progesteron täglich. Er zählte und beurteilte genau die Zahl der Talgdrüsenzellen und -läppchen und konnte keine Veränderung feststellen.

Auf der anderen Seite beobachten unter anderem HASKIN u. a. und LASHER u. a. bei der oophorectomierten weißen Ratte auf die tägliche Zufuhr von 1 mg Progesteron eine deutliche Hyperplasie der Talgdrüsen.

STRAUSS und KLIGMANN halten eine derartige Dosierung für entschieden unphysiologisch. Sie argumentieren, daß diese Dosis für eine Ratte von 250 g mit der riesigen Menge von 280 mg für einen Menschen von 70 kg Körpergewicht zu vergleichen wäre, was der fünffachen physiologischen Dosis entspräche.

Daß aber sehr große Dosen von Progesteron eine dem Testosteron vergleichbare Wirkung auf die Talgdrüsen haben, ist bekannt (HASKIN und LASHER).

Der Einfluß zugeführten Oestrogens

Den Oestrogenen schreibt eine Reihe von Autoren einen dämpfenden Effekt auf die Talgdrüsensekretion zu.

Auch hier haben neue Ergebnisse von STRAUSS und KLIGMANN in Frage gestellt, ob in physiologischen Dosen überhaupt ein Einfluß auf die Talgdrüsen besteht. EBLING (1951, 1954) fand nach der Implantation von 1 mg Oestradiolbenzoatkristallen bei weißen Ratten eine anfänglich signifikante Zunahme der Zahl der Talgdrüsenzellen, die einen Gipfel nach 2 Tagen erreicht, und im Laufe der folgenden Tage abfällt, um nach 20 Tagen sehr signifikant unter den normalen Werten zu liegen.

Führte EBLING (1948) Ratten von 40 - 60 g 30 Tage lang $1,0 \mu$ Oestradiolbenzoat subcutan zu, erhielt er eine begrenzte Reduktion der Talgdrüsen. Bei 100μ Oestradiolbenzoat unter denselben Bedingungen eine ausgeprägte Abnahme. BULLOUGH und LAURENCE berichten über die Reduktion der Talgdrüsen bei männlichen Mäusen nach 15 Gaben von je 100μ Oestrogen subcutan in drei Wochen.

Mit ihrem gravimetrischen Vorgehen fanden STRAUSS und KLIG-MANN einen Schwellenwert für die Talgdrüsenhemmung von 0,25 mg pro Tag, ein Wert, der immer noch viermal so groß ist wie die physiologische Dosis.

Sie kritisieren, daß die kleinste Dosis EBLINGs immer noch einer riesigen täglichen subcutanen Dosis von 1,5 mg Oestradiolbenzoat bei einem 70 kg schweren Menschen entspricht.

c) Zyklische Tätigkeit der Talgdrüsen

Der indirekte Beweis eines Zyklus der Talgsekretion mag bei den widersprechenden Ergebnissen der Untersuchungen über die Wirkung zugeführter Oestrogene und des Progesterons nicht möglich sein.

Auf der anderen Seite berichten aber eine Reihe von Autoren, die mit den verschiedensten Methoden arbeiten, ausdrücklich über eine Periodik der Talgsekretion. EBLING (1954) tötete 69 weibliche weiße Ratten zu verschiedenen Zeitpunkten des Ovarialzyklus. Die grösste Zahl von Talgdrüsenzellen fand sich im Prooestrus, sie fiel zum Oestrus signifikant, zum Metoestrus sehr signifikant ab, ein Befund, der einem Maximum vor dem Follikelsprung des Menschen zu vergleichen wäre. KOFITA berichtet über charakteristische Änderungen der in einem bestimmten Hautbezirk in 30 Minuten gewonnenen Talgmenge. Er beobachtet ein Ansteigen in der Proliferationsphase und ein Absinken während der Sekretionsphase. Weitere Angaben zur Methode liegen nicht vor.

SCOTT und KALZ finden mit der Osmiumsäurefilterpapiermethode am Zyklus von 34 Patienten eine gesteigerte Aktivität der Talgdrüsen zur Zeit der Menses, die sich zur Ovulation zurückbildet. Während der Gravidität sehen sie einen fortschreitenden Anstieg der Aktivität der Talgdrüsen, einen plötzlichen Abfall mit dem Ende der Gravidität und vier Wochen post partum normale Werte.

MILGSON-JONES beobachtet einen Anstieg der Talgdrüsentätigkeit, der um den 12. - 15. Tag des Menstruationszyklus ein Niveau erreicht, das bis zur Regelblutung aufrecht erhalten wird, wo ein steiler Abfall einsetzt. Tritt eine Schwangerschaft ein, bleibt der zu erwartende Anstieg aus.

SCHREUS und SCHULTEN ermitteln mit der Chromoxydationsmethode den Fettgehalt der Hautoberfläche des Oberschenkels. Sie stellen einen prämenstruellen Anstieg des Fettgehaltes fest, der mit Eintritt der Menstruation von der erreichten Höhe zum Intermenstruum hin abfällt, wobei der tiefste Punkt am 6. - 14. Tag erreicht ist. Erfolgte am 28. bzw. 4. Tag der nachfolgenden Periode kein Anstieg der Werte, so trat mit Ausnahme eines Falles keine Menstruation ein. Über weitere Talgzyklusuntersuchungen berichtet allerdings SCHREUS (1954) folgendes: Die Talgwerte liegen

zum Zyklusbeginn hoch, fallen um die Zyklusmitte ab, um gegen Ende der Periode wieder anzusteigen.

Die Unterschiede zwischen höchstem und niedrigstem Wert innerhalb der Periode schwanken bei einem mittleren Fehler von $\pm 0,031$ mg zwischen 0,25 mg und 0,4 mg. SCHREUS bringt diesen Ablauf mit dem Progesteron in Zusammenhang.

STRAUSS und KLIGMANN (1961) untersuchten alle 1 bis 5 Tage während wenigstens eines Zyklus die Talgproduktion bei sechs Frauen. Sie fanden keine zyklischen Schwankungen, die sie mit dem Menstruationszyklus in Zusammenhang bringen konnten. Sie berichteten allerdings über einen Anstieg, der am 12. Tag vollendet ist, also durchaus mit dem Ovulationsmaximum der Oestrogene zusammenfällt.

Zyklische Tätigkeit der apocrinen Schweißdrüsen

Von einer zyklischen Tätigkeit der apocrinen Schweißdrüsen berichten aufgrund von histochemischen Untersuchungen HERZENBERG und LOESCHKE.

Beide finden im Intermenstruum kleine Drüsen mit geringer Funktion, prämenstruell und im Menstruum eine Hypertrophie der Drüsen mit lebhafter Sekretion.

Über das Verhalten während der Gravidität sind die Ergebnisse widersprechend. HERZENBERG findet eine Hypertrophie der Drüsen während der Gravidität, während LOESCHKE und RICHTER eine Hemmung beobachten. Die periodische Schwankung der apocrinen Schweißdrüsenfunktion kann zu einem Teil periodische Schwankungen des Cholesterins auf der Hautoberfläche erklären, da RICHTER in den apocrinen Drüsen histochemisch Cholesterin nachweisen konnte.

E. ERGEBNISSE DER LITERARISCHEN UNTERSUCHUNGEN

Aus der referierten dermatologischen und entomologischen Literatur läßt sich zu unserer Fragestellung folgendes ableiten:

1. Auf der Hautoberfläche finden sich neben Duftstoffen (Sexualhormone, Aminosäuren) zahlreiche andere Stoffe, die aufgrund ihrer strukturellen Nähe zu bekannten Stechmücken aktivierenden Substanzen als Duftstoffe diskutiert werden müssen.

Es ist nötig, diese Stoffe von entomologischer Seite im Olfaktometer zu testen und andererseits festzustellen, ob sie sich in periodisch sich ändernden Konzentrationen auf der Hautoberfläche finden.

2. Die dermatologische Literatur bietet noch keine endgültigen Antworten hinsichtlich der hormonellen Beeinflussung der Haut und ihrer Drüsen. Ein perio-

allzu sich anderndes Auftreten von Attraktionen erscheint durchaus möglich, wenn man die hormonelle Beeinflussung der Minkstätigkeit auf die zirkische Funktion der Talg- und apocrinen Schweißdrüsen in Rechnung stellt.

Eine periodisch sich ändernde Attraktivität des Menschen für Stechmücken ist im Rahmen unserer Hypothese, daß die Duftstoffe ihren Ursprung an der Hautoberfläche haben, erst dann durch Östrogene bedingt erklärt, wenn nachgewiesen worden ist, daß die Östrogene in periodisch sich ändernden Konzentrationen auf der Haut vorkommen. Zumindest sollten die anderen oben diskutierten Möglichkeiten der Stechmücken-anziehung durch potentielle Duftstoffe auf der Hautoberfläche ausgeschlossen sein.

Um unsere Analysen der einschlägigen Literatur auf die Möglichkeit einer individuellen periodischen Stechmückenattraktivität des Menschen experimentell zu ergänzen, wird im folgenden versucht, ein Hauptproblem dieser Arbeit, ROESSLERS Hypothesen von einer periodisch schwankenden Angabe von Östrogenen in die Umgebung experimentell zu bestätigen. Es werden Unterarmextrakte vom Menschen mit dem ALLEN-DOISY-Test auf ihren Gehalt an östrogenwirksamen Stoffen untersucht.

F. EXPERIMENTE

Methodisch wurde in den Untersuchungen entsprechend den Ergebnissen von EGELER bei der biologischen Analyse von Hautextrakten vorgegangen (Näheres s. dort).

I. Materialgewinnung

In einem Standzylinder von 44 x 9 cm wurde so viel eines Gemisches von einem Teil Äthanol pro Analysen und einem Teil destillierten Wassers eingefüllt, wie erforderlich war, damit der ganze Unterarm der Versuchsperson bis zum Ellenbogen von der Flüssigkeit umspült war. Ein 50-facher Alkohol wurde gewählt, da er ein mildes, die Haut schonendes Fettlösungsmittel ist, worin zudem Östrogene, besonders das Östradiol, relativ gut löslich sind (SJORLÖF). Der Proband hatte beide Unterarme je 3 Minuten unter Bewegung des Armes in diesem Gemisch zu halten. In den Intervallen zwischen den Versuchen wurde der Zylinder wegen der Flüchtigkeit des Äthanol mit einem Deckel fest verschlossen. Anfanglich wurden in jedem Zylinder 3-10 Unterarmextrakte gesammelt und nach der Aufbereitung 8 Mäusen injiziert. Als mit dieser Konzentration mehrere Versuchsreihen negativ ausfielen, wurden fortan jeweils 20 Unterarmextrakte in einem Zylinder gesammelt und 8 Mäusen injiziert.

II. Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials

Das Hauteluat von jeweils 20 Unterarmen wurde in einem Rotationsverdampfer bei 40° C schonend eingeeengt. Die schmierigen Rückstände wurden durch halbstündiges Schütteln mit drei ml 50 %igen Äthanol aufgenommen und abgefüllt. Dann wurde der Rundkolben noch dreimal 5 Minuten mit je 5 ml und einmal 5 Minuten mit 6 ml destilliertem Wasser ausgeschüttelt, so daß insgesamt 24 ml einer etwa 6 %igen alkoholischen Lösung entstanden, von denen 8 Mäusen je zwei ml injiziert wurden, was dem Extrakt aus 2,5 Unterarmen pro Maus entspricht.

Höher konnten weder die Alkoholkonzentration noch die Zahl der Armextrakte pro Maus gewählt werden, da sonst mit ernststen Beeinträchtigungen des Zustandes der Tiere und mit Nekrosen an der Injektionsstelle gerechnet werden mußte.

III. Untersuchung des Materials auf oestrogenwirksame Substanzen

Zur Untersuchung der so gewonnenen Hautextrakte auf oestrogenwirksame Substanzen wurde der ALLEN-DOISY-Test verwandt, der auf der Erkenntnis beruht, daß die Vaginalschleimhaut von Ratte und Maus zyklische Veränderungen zeigt, die von der Funktion der Ovarien abhängig sind.

Beim kastrierten Tier fehlt jede zyklische Umwandlung, die Vaginalschleimhaut ist dünn, Leukozyten treten leicht hindurch und lassen sich an der Oberfläche nachweisen. Unter dem Einfluß von Oestrogenen proliferiert das Vaginalepithel lebhaft, die Zellen an der Oberfläche verlieren ihre Kerne und nehmen einen scholligen Charakter an (Oestrus).

In der Regel wird die Dosis als Einheit der Stärke der oestrogenen Wirkung genommen, die bei 50 % der benutzten kastrierten Tiere Brunst auslöst.

80 weibliche weiße Mäuse eigener Zucht wurden bei einem Gewicht von 20 - 25 g auf die übliche Weise in Äthernarkose kastriert.

Vier Wochen nach der Kastration wurde von den Tieren 10 Tage lang täglich je ein Vaginalabstrich angefertigt, damit eventuelle unvollständige Kastraten ausgeschieden werden konnten. Kein Abstrich ergab Zeichen einer verbliebenen Hormoneigenproduktion der Tiere. Nach einer Ruhepause von einer Woche wurden die Tiere zum ersten Male im Versuch verwendet.

Die Zufuhr des Materials erfolgte in einer 6 %igen alkoholischen Lösung unter die Rückenhaut. Die zu prüfende Substanz wurde in vier Dosen zu je 0,5 ml unterteilt injiziert, da eine solche Fraktionierung die Wirksamkeit außerordentlich erhöht (BOMSKOV).

Die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen betrugen 3 - 15 Stunden, dh. die Injektionen wurden gegen 8 und 17 Uhr täglich vorgenommen.

An den zwei den letzten Injektionen folgenden Tagen wurden mit einer Platinose

von jedem Tier vier Abstrichpräparate angefertigt, morgens und abends, zu den gleichen Zeiten wie die Injektionen an den Vortagen. Der erste Abstrich wurde also 4 h, der letzte 24 Stunden nach der ersten Injektion abgenommen. Dieses Verfahren dürfte nach den Erfahrungen mit dem ALLEN-DOISY-Test optimal sein (BOMSKOV). Vor einem neuen Versuch wurde den Tieren mindestens 10 bis 14 Tage Ruhe gelassen.

IV. Durchgeführte Untersuchungen und Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen

Zur Orientierung wurden zunächst je 8 Mäusen zehn Unterarmextrakte von männlichen bzw. weiblichen Probanden injiziert.

Da beide Reihen negativ ausfielen, wurde die Menge des Hautextraktes pro Maus fortan verdoppelt: In drei verschiedenen Versuchsreihen bekamen je acht Mäuse 20 Unterarmextrakte von männlichen und in vier weiteren Versuchen 20 Unterarmeluat von weiblichen Versuchspersonen unter die Rückenhaut injiziert. Die insgesamt 60 Hautextrakte männlicher und die 80 Extrakte weiblicher Probanden vermochten bei 24 bzw. 36 Mäusen keine Brunst an 50 % der Tiere auszulösen.

Unter der Annahme, daß zur Zeit der intermenstruellen Oestrogenmaxima im Blut der Frau (um den 13. bzw. 21. Tag des Menstruationszyklus) mehr Oestrogene auf der Hautoberfläche der Frau zu erwarten sein könnten als sonst während des Intermenstruums, wurden 20 Extrakte von den Unterarmen verschiedener Probandinnen gesammelt, die sich gerade zwischen dem 11. und 14. Tag ihres Menstruationszyklus befanden.

Die acht Mäuse, denen dieses Material subcutan zugeführt wurde, zeigten so wenig eine positive Reaktion wie acht andere, denen 16 Hauteluat von zwei graviden Frauen im letzten Drittel der Schwangerschaft appliziert wurden (im zweiten und dritten Drittel der Gravidität finden sich extrem hohe Oestrogenspiegel im Blut der Schwangeren, die das Vielfachfache normaler intermenstrueller Maxima erreichen können).

Für die negativen Ergebnisse der oben stehenden Versuche war die Methode nicht verantwortlich zu machen, denn EGELER hat zeigen können, daß weder die Anwesenheit von Talg noch der Einengungsvorgang die Oestrogenwirkung blockiert.

Es war zu bedenken, daß durchaus Oestrogene im Hautextrakt sich befinden können, aber ihre Menge im Hauteluat von 2,5 Unterarmen pro Maus unter Umständen nicht für die Erzeugung der Brunst ausreicht.

Die Menge von Oestrogenen, die für die Erzeugung der Brunst bei 50 % der Tiere erforderlich ist, betrug für die Mäusepopulation der vorliegenden Versuchsreihe 0,14 μ g Oestron oder 19 μ g Oestriol pro Tier (eine Mäuseeinheit), was etwa den in der Literatur angegebenen Werten entspricht (EGELER).

Zur Prüfung dieser Möglichkeit wurden diese kritischen Konzentrationen auf

0,13 μ g Oestron bzw. 18 μ g Oestriol pro Maus, d.h. um 7,2 % bzw. 5,3 % verringert und 8 Mäusen das Eluat von 20 Unterarmen männlicher Versuchspersonen unter Zusatz von 0,13 μ g Oestron pro Tier und vier Tieren der Extrakt von zehn Unterarmen männlicher Probanden unter Zusatz von 18 μ g Oestriol pro Maus injiziert.

In beiden Fällen war das Ergebnis mit 50 % der Tiere im Oestrus bemerkenswerterweise positiv.

Bei Verringerung des Oestronzusatzes auf 0,12 μ g pro Tier wurde dieses Ergebnis bei acht Tieren eindeutig negativ.

Die gleiche Versuchsanordnung mit zehn weiblichen Unterarmeluaten blieb bei vier Tieren negativ.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch die vorliegenden Untersuchungen mit dem ALLEN-DOISY-Test Oestrogene auf der Hautoberfläche nicht nachzuweisen waren und deshalb kein Beitrag zur Frage periodisch sich ändernder Oestrogenkonzentrationen auf der Haut geleistet werden konnte.

G. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über:

1. die uns zugängliche entomologische Literatur über Stechmücken attrahierende Duftstoffe (Aminosäuren, Diphenole, Oestrogene)
2. die auf der menschlichen Hautoberfläche vorkommenden Substanzen, die die gleiche oder eine verwandte chemische Konstitution haben, wie die im Olfaktometer mit Reinsubstanzen herausgefundenen Duftstoffe; (Aminosäuren, Sexualhormone, 17-Ketosteroide, Squalen, Cholesterin)
3. hautphysiologische Gesichtspunkte zur Verifikation einer in der Größenordnung von Wochen sich bewegenden, individuellen, periodisch-schwankenden Stechmückenattraktivität des Menschen, die als Wirkung von direkt auf die Hautoberfläche gelangenden Sexualhormonen oder als indirekte Wirkung dieser Hormone im Sinne einer Änderung des Zyklus der Hautdrüsen und der Mitose-tätigkeit diskutiert wird.
4. Abschließend wird über eigene Tierexperimente berichtet, die den Nachweis periodisch sich ändernder Konzentrationen von Oestrogenen auf der Hautoberfläche verfolgen.

- i. BOLLIGER, A.: "Water extractable constituents of hair"
J. Invest. Dermat. 17, 79-84 (1951)
2. BOMSKOV, CHR.: "Methodik der Hormonforschung"
Bd. 2 Leipzig, 1939
3. BOSSE, K. und PASCHER, G.:
unveröffentlichtes Manuskript
4. BROWN, A. W. A. and CARMICHAEL, A. G.:
"Lysine and Alanine as mosquito attractants"
J. Econ. Entomol. 54, 317-324, (1961)
5. BROWN, J. B., KLOPPER, A., LORAIN, J. A.:
"The urinary excretion of oestrogens, pregnandiol and
gonadotropins during the menstrual cycle"
J. Endocrin. 17, 401-410 (1958)
6. BRUN, R. et RITZ, A.:
"Variations de la couche sébacée engendrées par la
grossesse"
Dermatologica, 116, 229-234 (1958)
7. BULLOUGH, W. S. and LAURENCE, E. B.:
"Experimental sebaceous gland suppression in the
adult mouse"
J. Invest. Derm. 35, 37-42 (1960)
8. CARRIÉ, C. und RUHRMANN, H.:
"Über den Gehalt der Hautoberflächenlipide an
17-Ketosteroiden"
Hautarzt 6, 404-407 (1955)
9. CORNBLEET, T.: "Pregnate and apocrine gland diseases: hidradenitis,
Fox-Fordyce disease"
Arch. Dermat. Syphilol. 65, 12-19 (1952)
10. Documenta oegy, Wissenschaftliche Tabellen 6. Auflage, Basel 1960
11. EBLING, F. J.: "Changes in the sebaceous glands and epidermis during
the oestrus cycle of the albino rat"
J. Endocr. 10, 147-154 (1954)

12. EBLING, F. J. : "Sebaceous Glands I.
The effect of sex hormones on the sebaceous glands
of the female albino rat"
J. Endocr. 5, 297-302, (1948)
13. EBLING, F. J. : "Sebaceous Glands II.
Changes in the sebaceous glands following the implan-
tation of oestradiol benzoate in the female albino rat"
J. Endocr. 7, 288-298 (1951)
14. EGELER, O. : Dissertation, München 1964
15. EHRING, F. : "Die Regenerationszeit der menschlichen Epidermis"
Hautarzt 13, 499-502 (1962)
16. ENGMAN, M. F. and KOOYMAN, D. J. :
"Lipids of the skin surface"
Arch. Dermat. Syphilol. 29, 12-19 (1934)
17. GRASSET, N. et BRUN, R. :
"Etude du film sébacé de sujets sains et de patients
atteints d'épilepsie ou de maladie de Parkinson"
Dermatologica, 119, 232-237 (1959)
18. HASKIN, D., LASHER, N., ROTHMAN, S. :
"Some effects of ACTH, cortisone, progesterone and
testosterone on sebaceous glands in the white rat"
J. Invest. Dermat. 20, 207-212 (1953)
19. HERZENBERG, H. : "Neue Beiträge zur Lehre von den apocrinen Schweiß-
drüsen"
Virchows Archiv Path. Anat. 266, 422-455 (1927)
20. HIER, S. W., CORNBLEET, T., BERGEIM, O. :
"The amino-acids of human sweat"
J. Biol. Chem. 166, 327-333 (1946)
21. HODGSON-JONES, I. S., MACKENNA, R. M. B., WHEATLY, V. R. :
"The study of human sebaceous activity"
Acta Dermato-Venereol. 32 (Suppl. 28) 155-161,
(1952)
22. JADASSOHN, W. : "Introduction-Sebum: Sex, age and pregnancy"
Acta Dermato-Venereol., Proc. 11th Internat. Congr.
Dermat. 1957, Vol. III, 1029-1031

23. JARRET, A.: "The effects of stilboestrol on the surface sebum and on acne vulgaris"
Brit. J. Derm. 71, 102, (1959)
24. KALZ, F. and SCOTT, A.: "Cutaneous changes during the menstrual cycle"
A. M. A. Arch. Derm., 74, 493-503 (1956)
25. KALZ, F.: "The hormonal stimulation and inhibition of sebaceous glands and its relation to acne"
Acta Dermato-Venereol. Proc. 11th Internat. Congr. Dermat. 1957, Vol. III, 1032-1038
26. KIRK, E.: "Quantitative determinations of the skin lipid secretion in middle-aged and old individuals"
J. Gerontol. 3, 251-266 (1948)
27. KUKITA, NAGAKO: "Studies on acne vulgaris with special reference to the sebaceous gland secretion and to the influence of sex hormones on it"
Jap. 1958
Referiert: Zentralbl. f. Haut- und Geschl. Krankh. 103, 266 (1959)
28. LABHART, A.: "Klinik der Inneren Sekretion"
Berlin 1957
29. LANGDON, R. G. and BLOCH, K.: "The utilization of squalene in the biosynthesis of cholesterol"
J. Biol. Chem. 200, 135-143 (1953)
30. LANGDON, R. G. and BLOCH, K.: "The biosynthesis of squalene"
J. Biol. Chem. 200, 129-134 (1953)
31. LASHER, N., LORINCZ, A. L., ROTHMAN, S.: "Hormonal effects on sebaceous glands in the white rat: II. The effects of the pituitary-adrenal axis"
J. Invest. Dermat. 22, 25-31 (1954)
32. LINCKE, H.: "Beiträge zur Chemie des Hautfettes. III. Der Talg-Cholesterinspiegel"
Arch. Derm. Syphil. 195, 540-548 (1953)

33. LINCKE, H. : "Über den Einfluß verfütterten Cholesterins auf den Cholesteringehalt des Hautoberflächenfettes beim Kaninchen"
Dermatologica 104, 71 (1952)
34. LOESCHKE, H. : "Über zyklische Vorgänge in den Drüsen des Achselhöhlenorgans und ihre Abhängigkeit vom Sexualzyklus des Weibes"
Virchows Arch. Path. Anat. 255, 283-294 (1925)
35. MACKENNA, R. M. B., WHEATLY, V. R., WORMALL, A. :
"The composition of the surface skin fat ('sebum') from the human forearm"
J. Invest. Dermat. 15, 33-47 (1950)
36. MERILL, R. C. : "Estriol: A. Review"
Physiol. Review 38, 463-480 (1958)
37. MIESCHER, G. und SCHÖNBERG, A. :
"Untersuchungen über die Funktion der Talgdrüsen"
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wissensch. 1, 101-114, (1944)
38. NAKAO, T. et al. : "The studies on steroids in sweat"
Jikeikai Medical Journal 8, 135-150 (1961)
39. NICOLAIDES, N. and ROTHMAN, S. :
"Studies on the chemical composition of human hair fat.
I. The squalene-cholesterol relationship in children and adults"
J. Invest. Dermat. 19, 389-391 (1952)
40. NICOLAIDES, N. and ROTHMAN, S. :
"The site of sterol and squalene synthesis in the human skin"
J. Invest. Derm. 24, 125 (1955)
41. PATTERSON, J. F. and GRIESEMER, R. D. :
"Lipogenesis in human skin"
J. Invest. Dermat. 33, 281 (1959)
42. REINERTSON, R. P. and WHEATLY, V. R. :
"Studies on the chemical composition of human epidermal lipids"
J. Invest. Dermat. 32, 49-59 (1959)

43. RICHTER, W. : "Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der apocrinen Hautrüsen des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Achselhöhlenorgans"
Virchows Arch. Path. Anat. 287, 277-296 (1932)
44. ROESSLER, P. : "Zur Stechmückenanlockung durch den Menschen"
Die Med. Welt, 31, 1579-1581 (1963)
45. ROESSLER, P. : "Versuche zur geruchlichen Anlockung weiblicher Stechmücken (*Aedes aegypti* L., Culicidae)"
Zeitschr. vergl. Physiol. 44, 184-231 (1961)
46. RONY, H. R. and ZAKON, S. J. : "Effects of androgen on the sebaceous glands of human skin"
A. M. A. Arch. Dermat. 48, 601-604 (1943)
47. ROTHMAN, S. : "Physiology and biochemistry of the skin"
The University of Chicago Press 1954
48. ROTHMAN, S. : "Die Haut im Dienste biochemischer Forschung"
Dermat. Wschr. 139, 643 (1959)
49. ROTHMAN, S. und SCHAAF, F. : "Die Chemie der Haut"
In: JADASSOHN, Handbuch der Haut- und Geschlechts-kr. 1/2, 246, Berlin 1929
50. ROTHMAN, S. and SULLIVAN, M. B. : "Amino acids on the normal skin surface"
J. Invest. Dermat. 13, 319-321 (1949)
51. SCHAEFFENBERG, B. und KUPKA, E. : "Der attraktive Faktor des Blutes für blutsaugende Insekten"
Die Naturwissensch. 46, 457-458 (1959)
52. SCHREUS, H. Th. und OBERSTE-LEHN, H. : "Die Beziehungen des sogenannten weiblichen und männlichen Hormons zur Haut"
Dermat. Wschr. 123, 245-249 (1951)
53. SCHREUS, H. Th. und SCHULTEN, K. : "Hautfettbestimmungen in Abhängigkeit vom Zyklus"
Arch. Dermat. Syphil. 196, 422-430 (1953)

51. SCHREUS, H. Th.: "Über die Beeinflussung der Talgsekretion durch Gelbkörperhormon"
Fette-Seifen-Anstrichmittel, 11, 927 (1954)
55. SCOTT, A. and KALZ, F.: "Studies in sebaceous gland activity by means of osmic acid filter papers"
Brit. J. Dermat. 68, 52-54 (1956)
56. SJÖBLOM, L.: "Studies on the solubilization of oestrone and its percutaneous absorption in mice"
Acta Academiae Aboensis, Mathematica et Physica, XX, 14. ABO 1956
57. SMITH, J. G.: "The aged human sebaceous gland"
A. M. A. Arch. Dermat. 80, 663-671 (1959)
58. SPIER, H. W. und PASCHER, G.: "Freie Aminosäuren an der Hautoberfläche. Quantitative Untersuchungen zur Frage ihrer physiologischen Bedeutung"
Arch. Derm. Syphil. 200, 59-66 (1955)
59. SRERE, P. A. and CHAIKOFF, I. L. et al.: "The extrahepatic synthesis of cholesterol"
J. Biol. Chem. 182, 629-634 (1950)
60. STRAUSS, J. S. and KLIGMAN, A. M.: "The effect of progesterone and progesterone-like compounds on the human sebaceous gland"
J. Invest. Derm. 36, 309 (1961)
61. STRAUSS, J. S., KLIGMAN, A. M., POCHI, P. E.: "The effect of androgens and estrogens on human sebaceous glands"
J. Invest. Derm. 39, 139 (1962)
62. STRAUSS, J. S. and POCHI, P. E.: "The quantitative gravimetric determination of sebum production"
J. Invest. Derm. 36, 293-298 (1961)
63. SUSKIND, R. R.: "The chemistry of the human sebaceous gland"
I. Histochemical observations
J. Invest. Derm. 17, 37-54 (1951)

64. ZUCKERMAN, S. : "The histiogenesis of tissues sensitive to oestrogens"
Biol. Rev., 15, 231-271 (1940)

Es sei mir erlaubt, Herrn Prof. Dr. Alfred MARCHIONINI
für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Hause zu danken.

Herrn Dr. med., Dr. med. vet. Klaus BOSSE und
Herrn Priv. Doz. Dr. Hans-Jürgen BANDMANN schulde ich
besonderen Dank für die Betreuung und Unterstützung bei
der Durchführung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 1. März 1928 wurde ich als Sohn des Maschinenbauers Wilhelm Kallinke in Weißstein Krs. Waldenburg in Schlesien geboren.

Da die Schulen im Winter 1944 geschlossen und nach der Kapitulation nur polnische Kinder unterrichtet wurden, besuchte ich nur wenige Wochen die erste Volksschulklasse.

Im Frühling des Jahres 1947 erhielt ich einige Monate lang Privatunterricht durch eine pensionierte Studienrätin. Bis zu unserer Vertreibung aus Schlesien im Juni 1947. Nach insgesamt 1 1/2 Jahren Volksschule in Schönebeck bei Magdeburg und in Gelsenkirchen-Euer bestand ich die Aufnahmeprüfung für die Sexta des Max-Planck-Gymnasiums in Gelsenkirchen-Euer, wo ich am 1. März 1948 die Reifeprüfung bestand.

Meine ersten neun Semester studierte ich in Bonn Medizin und Psychologie und bestand im März 1961 das Physikum und im November desselben Jahres das psychologische Vordiplom-Examen.

Von November 1962 an studierte ich in München Medizin.

Im Februar 1963 heiratete ich die Diplom-Physiologin Margot Gummig.

Nach Abschluß des Wintersemesters 1964 beendete ich am 11. Juni 1964 das Medizinische Staatsexamen.

The first year of the war was a period of intense activity for the government and the people.

The government was working to mobilize resources and the people were working to support the war effort.

The war was a period of great sacrifice and the people were working hard to support the war effort.

The government was working to mobilize resources and the people were working to support the war effort.

The war was a period of great sacrifice and the people were working hard to support the war effort.

The government was working to mobilize resources and the people were working to support the war effort.

